

I ユビキチン-プロテアソーム経路反応機構の解明

X-ray structural analysis of the ubiquitin proteasome pathway

水島恒裕・西尾和也
Mizushima, T., Nishio, K.

ユビキチンによる翻訳後修飾は、特異的タンパク質分解・DNA修復・転写・免疫応答等を調節するシグナル伝達経路の制御において中核的な役割を担っている。本経路において不要タンパク質を認識しユビキチンを付加するユビキチンリガーゼはヒトでは約600種類存在し、状況に応じ適切なシグナル伝達の役割を担う。また、ユビキチン化修飾されたタンパク質は分子量250万、66サブユニットからなる超分子複合体タンパク質26Sプロテアソームにより特異的に分解される。これら高度なシステムで機能するタンパク質群の立体構造を決定することによりその反応機構の解明を目指す。

II 病原菌エフェクタータンパク質の構造解析による 感染機構の解明

Structural analysis of bacterial effector proteins to reveal the
pathogenic mechanism

水島恒裕・西尾和也
Mizushima, T., Nishio, K.

病原細菌は感染に際しエフェクターと呼ばれるタンパク質を宿主細胞に分泌し、宿主の持つ防御機構を妨げることにより感染を拡大する。その際、病原細菌エフェクターは宿主の炎症応答・細胞接着・オートファジー等を制御するタンパク質に作用し防御応答を阻害する。病原細菌エフェクターと宿主内標的タンパク質の複合体構造を、構造生物学的手法を用いて解析することにより感染機構の理解を目指す。

発表論文 List of Publications

I-1 Fujita H.・Tokunaga A.・Shimizu S.・Whiting A.・Aguilar-Alonso F.・Takagi K.・Walinda E.・Sasaki Y.・Shimokawa T.・Mizushima T.・Ohki I.・Ariyoshi

- M. · Tochio H. · Bernal F. · Shirakawa M. · Iwai K. : Cooperative domain formation by homologous motifs in HOIL-1L and SHARPIN plays crucial roles in LUBAC stabilization., *Cell Reports*, **23**, 1192-1204. (2018)
- I-2 Nahorski S. M. · Maddirevula S. · Ishimura R. · Alsahli S. · Brady F. A. · Begemann A. · Mizushima T. · Guzmán-Vega J. F. · Obata, M. · Ichimura Y. · Alsaif S. H. · Anazi S. · Ibrahim N. · Abdulwahab F. · Hashem M. · Monies D. · Abouelhoda M. · Meyer F. B. · Alfadhel M. · Eyaid W. · Zweier M. · Steindl K. · Rauch A. · Arold T. S. · Woods C. G. · Komatsu M. · Alkuraya S. F. : Biallelic UFM1 and UFC1 mutations expand the essential role of ufmylation in brain development. *Brain*, **141** 1934-1945. (2018)
- I-3 Moriyama S. · Nishio K. · Mizushima T. : Structure of glyoxysomal malate dehydrogenase (MDH3) from *Saccharomyces cerevisiae*. *Acta Cryst* **F74** 617-624. (2018)
- I-4 Yoshida Y. · Mizushima T. · Tanaka K. : Sugar-Recognizing Ubiquitin Ligases: Action Mechanisms and Physiology., *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 104. (2019)
- II-1 平木慶人 · 高木賢治 · Kim Minsoo · 水島恒裕 : 赤痢菌エフェクタータンパク質 IpaH1.4/2.5 による LUBAC 複合体認識機構の解析、第 65 回日本生化学会近畿支部例会(兵庫)、2018
- I-5 田本和宏 · 藤岡美季彦 · 高木賢治 · 水島恒裕 : Nas2 による Rpt サブユニットの HbYX モチーフ認識機構、日本結晶学会年会(東京)、2018
- I-6 松田 拳 · 高木賢治 · 畠山鎮次 · 水島恒裕 : ユビキチンリガーゼ TRIM29 基質認識ドメインの X 線結晶構造解析、日本結晶学会年会(東京)、2018

大学院生命科学研究科

博士前期過程

- 田本和宏 : プロテアソーム複合体形成における専用シャペロン作用機構の構造学的研究
- 松田 拳 : TRIM29 ユビキチンリガーゼによる特異的基質認識機構の研究
- 森山 周 : 酵母炭素代謝経路を制御する酵素群の構造学的研究
- 瀧 祐太 : エフェクタータンパク質による宿主ユビキチンリガーゼ阻害機構の解析
- 平木慶人 : 赤痢菌エフェクターによる宿主炎症応答阻害機構の解析

科学研究費補助金等

- 1 科学研究費助成事業 (平成 28~30 年度) 挑戦的萌芽研究 課題番号 : 15H04341
- 研究課題 病原細菌ユビキチンリガーゼの構造的特徴と機能発現機構の解析
- 研究代表者 水島恒裕